



## **Molecular Docking Senyawa Aktif Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*) dalam Penghambatan Enzim Histidin Dekarboksilase**

### **[Molecular Docking of Active Compounds in *Melinjo* Leaf Extract (*Gnetum gnemon*) in Inhibiting the Histidine Decarboxylase Enzyme]**

Nelson Gaspersz<sup>1✉</sup>, Rahma El<sup>1</sup>, Muhammad Daswar Ardian Baharudin<sup>1</sup>, Zulaika Izmatul Hawa Bastio<sup>1</sup>, Agnisia Indasari Ipaenin<sup>2</sup>, Mario R. Sohilait<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Program Studi Kimia, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

<sup>2)</sup> Fakultas Teknik, Program Studi Teknik Industri, Universitas Pattimura, Ambon, Indonesia

**Abstract.** Histamine in fish is formed due to histidine decarboxylase which occurs due to decay by bacteria. In the Maluku community, *melinjo* leaves (*Gnetum gnemon*) are used as boiled water in processing rotten fish so that the decay process is inhibited. The compound content of *melinjo* leaves is tethered to the macromolecule decarboxylase PDB ID (4E1O). Test ligands, seven components of *melinjo* leaves were optimized using Gaussian. Ligands were bound to the receptor with AutoDock-Vina in grid box size and evaluated with Discovery Studio. The tethering results showed no ligand with affinity exceeding the standard ligand. However, three test ligands were close to the standard such as, dehydrovomifoliol affinity -6.7 kcal/mol, inhibition constant  $1.2269 \times 10^{-5}$ . P-cumaric acid and gnetumal affinity -6.1 kcal/mol, inhibition constant  $3.3778 \times 10^{-5}$ . Amino acid residue interactions showed hydrogen and hydrophobic bonding. The results of the binding affinity of the test ligand have not been able to be equivalent to the affinity of the standard ligand. However, the dehydrovomifoliol ligand is close to the affinity of the standard with a value of -6.7 kcal/mol and an RMSD of 2 Å. Thus, dehydrovomifoliol compounds from *melinjo* leaves show antihistamine effects as histidine decarboxylase inhibitors with promising potential.

**Keywords:** *Molecular dynamics, melinjo leaf, antihistamine*

**Abstrak.** Histamin pada ikan terbentuk akibat histidine dekarbosilase yang terjadi akibat pembusukan oleh bakteri. Pada masyarakat Maluku daun melinjo (*Gnetum gnemon*) dimanfaatkan air rebusanya dalam pengolahan ikan busuk sehingga proses pembusukan menjadi terhambat. Kandungan senyawa daun melinjo ditambahkan pada makromolekul dekarboksilase PDB ID (4E1O). Ligan uji, tujuh komponen daun melinjo dioptimasi menggunakan Gaussian. Ligan diikatkan pada reseptor dengan AutoDock-Vina dalam ukuran grid box dan dievaluasi dengan Discovery Studio. Hasil penambatan menunjukkan tak ada ligan dengan afinitas melebihi ligan standar. Namun tiga ligan uji mendekati standar seperti, dehidrovomifoliol afinitas -6,7 kkal/mol, konstanta inhibisi  $1,2269 \times 10^{-5}$ . Asam p-kumarat dan gnetumal afinitas -6,1 kkal/mol, konstanta inhibisi  $3,3778 \times 10^{-5}$ . Interaksi residu asam amino menunjukkan ikatan hidrogen dan hidrofobik. Hasil afinitas pengikatan ligan uji belum mampu setara dengan afinitas ligan standar. Namun, ligan dehidrovomifoliol mendekati afinitas standar dengan nilai -6,7 kkal/mol dan RMSD 2 Å. Berdasarkan data tersebut, diketahui bahwa senyawa dehidrovomifoliol dari daun melinjo menunjukkan efek antihistamin sebagai penghambat histidin dekarboksilase dengan potensi yang menjanjikan.

**Kata kunci:** *Molekular dinamik, daun melinjo, antihistamine*

Diterima: 11 Oktober 2023, Disetujui: 8 Maret 2024

Sitasi: Gaspersz, N., El, R., Baharudin, M.D.A., Bastio, Z.I.H., Ipaenin, A.I., dan Sohilait, M.R. (2024). Molecular Docking Senyawa Aktif Ekstrak Daun Melinjo (*Gnetum gnemon*) dalam Penghambatan Enzim Histidin Dekarboksilase. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 10(1): 11-19.

✉ Corresponding author

E-mail: [nelsongaspersz@gmail.com](mailto:nelsongaspersz@gmail.com)

<https://doi.org/10.22487/kovalen.2024.v10.i1.16603>



## LATAR BELAKANG

Histamin merupakan zat kimia yang diproduksi oleh sel-sel darah putih saat tubuh mengalami alergi atau infeksi untuk melindungi tubuh dari zat-zat yang membahayakan. Senyawa ini dapat ditemukan pada ikan selama proses pembusukan dan menyebabkan keracunan bila dikonsumsi dalam jumlah tinggi (Wodi dan Cahyono, 2021). Gejala keracunan yang dialami biasanya adalah diare, hipotensi, sakit kepala, tubuh memerah, dan pruritus (penyakit gatal yang meliputi seluruh tubuh atau sebagian tubuh) (Akirthasary, 2021). Ikan termasuk bahan pangan yang mudah mengalami kerusakan biologis akibat enzim dan mikroorganisme pembusuk. Oleh karena itu, ikan memerlukan penanganan khusus untuk mempertahankan mutunya. Proses kemunduran mutu ikan terjadi lebih cepat ketika cara penanganan yang kurang baik, fasilitas sanitasi yang tidak baik, dan dipercepat oleh suhu serta kelembaban yang tinggi (Hattu *et al.*, 2016).

Pembentukan histamin terjadi melalui dekarboksilasi asam amino histidin oleh enzim histidin dekarboksilase yang dihasilkan oleh bakteri yang terdapat pada ikan, yaitu bakteri mesofilik (Akirthasary, 2021). Histamin banyak ditemukan dalam jumlah besar pada ikan-ikan dari famili *scombridae* (Hattu *et al.*, 2016). Perdagangan ekspor ikan ke negara Amerika Serikat, Uni Eropa, dan Jepang menjadikan histamin sebagai indikator mutu untuk keamanan pangan mereka (Makisake *et al.*, 2022). Untuk mengatasi pengaruh negatif terhadap kesehatan yang timbul akibat mengonsumsi makanan yang mengandung histamin dapat dilakukan dengan melakukan penghambatan aktivitas enzim histidin

dekarboksilase untuk mengontrol terbentuknya histamin (Akirthasary, 2021).

Salah satu tumbuhan yang digunakan untuk menghambat pembusukan ikan yaitu daun melinjo (*Gnetum gnemon*). Hal ini biasa dilakukan oleh masyarakat Maluku dengan merebus ikan yang telah mengalami proses pembusukan dengan air rebusan daun melinjo baru kemudian diolah lebih lanjut. Menurut Andasari, (2020), pada ekstrak etanol daun melinjo memiliki kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin. Sedangkan ekstrak air daun melinjo mengandung senyawa alkaloid, steroid, tanin, dan saponin yang memiliki sifat antibakteri (Kining dkk., 2022). Kemudian pada tahun 2019 oleh Tarigan *et al.*, berhasil mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder dalam daun melinjo terdapat senyawa alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan triterpenoid yang dapat berperan sebagai antibakteri. Studi *in vitro* oleh Sari, (2019) berhasil menemukan bahwa kandungan flavonoid ekstrak etanol daun melinjo berpotensi sebagai antihiperurisemia.

Studi *in silico* dapat dilakukan untuk memprediksi manfaat suatu senyawa dalam menemukan aktivitas biologinya. Beberapa penelitian yang menggunakan teknik molecular docking, seperti pengujian Interaksi enzim  $\alpha$ -amilase (HPA) pankreas manusia dengan ligan  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ -mangostin melaporkan nilai afinitas pengikatan:  $\alpha = -7,0$  kcal/mol,  $\beta = -6,6$  kcal/mol,  $\gamma = -7,4$  kcal/mol (Gaspersz *et al.*, 2019). Ligan  $\gamma$ -mangostin berpotensi sebagai inhibitor karena afinitas pengikatannya yang lebih rendah. Studi lebih lanjut dilaporkan oleh Gaspersz *et al.*, (2022) tentang penghambatan enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase oleh senyawa aktif dari daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan metode penambatan molekuler. Genkwanin dan sakuranetin paling

efektif dalam menghambat  $\alpha$ -amilase. Asam p-kumarat dan asam p-hidroksibenzoat paling efektif dalam menghambat  $\alpha$ -glukosidase. Interaksi dengan enzim melibatkan ikatan hidrogen.

Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan simulasi molekular dinamik juga dilaporkan Maahury *et al.*, (2023),. Hasilnya menunjukkan bahwa o-benzoil timol memiliki afinitas ikatan yang lebih tinggi daripada timol terhadap enzim TYK2 yang mana o-benzoil timol memiliki penghambatan yang lebih kuat dengan interaksi utamanya bersifat hidrofobik. Uji penambatan molekular anti-inflamasi juga dilaporkan Sohilit *et al.*, (2018), dimana sintesis analog kurkumin asimetris baru *1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-5-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-penta-1,4-dien-3-one* menunjukkan kemungkinan senyawa tersebut menghambat enzim siklooksigenase. Selain itu, senyawa tersebut menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang sangat baik dalam uji *in vitro* menggunakan teknik inhibisi denaturasi albumin. Kemudian penelitian oleh Wathan (2023), berhasil mengidentifikasi secara *in silico* bahwa senyawa yang berpotensi sebagai antihistamin dari tanaman Melati Belanda adalah asam arachidonate, asam linoleate dan kuersetin.

Penelitian yang menunjukkan potensi gnemonoside B sebagai penghambat ACE juga dilakukan oleh Triputra dan Yanuar (2018). Sementara itu, penelitian uji *in silico* senyawa aktif daun melinjo pada reseptor asetikolin muskarinik M3 telah dilakukan oleh Gaspersz *et al.*, (2023). Namun, belum ada penelitian *in silico* terhadap senyawa aktif dalam daun melinjo yang berfungsi sebagai antihistamin dengan reseptor histidine dekaboksilase.

## METODE PENELITIAN

### Perangkat keras (*hardware*)

Seperangkat komputer dengan spesifikasi prosesor Intel Core i5-11320H, RAM 8 GB *Memory* dan hardisk 375 GB SSD.

### Perangkat lunak (*software*)

Perangkat lunak komputasi yang digunakan adalah AutoDock-Vina 1.1.2 (*The Scripps Research Intitute*), ChemDraw Ultra 12.0, Gaussian 5.0, dan Discovery Studio 2021 Client.

### Prosedur Penelitian

#### *Preparasi reseptor dan ligan uji*

Makromolekul histidin dekarboksilase diunduh melalui situs Protein Data Bank (PDB) dengan link sumber yaitu <https://www.rcsb.com.org>. Dalam penelitian ini makromolekul diunduh dengan PDB id yaitu 4E1O untuk *Human histidine decarboxylase complex with histidine methyl ester (HME)*. Makromolekul diunduh dalam format PDB file (.pdb). Ligan uji yang digunakan yaitu tujuh komponen utama yang telah teridentifikasi dalam daun melinjo yang diunduh pada PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dan digambar menggunakan ChemDraw Ultra 12.0 yang terdapat pada Tabel 1. Tujuh komponen utama tersebut kemudian dioptimasi menggunakan Gaussian dengan metode Ab-initio.

#### *Penambatan ligan uji pada reseptor*

Ligan ditambatkan terhadap reseptor didalam ruang (grid) dengan menggunakan bantuan AutoDock-Vina. Ukuran grid box yang digunakan dalam penambatan telah diatur variasinya berdasarkan hasil evaluasi (Gambar 1) dengan ukuran grid box x, y, z, secara berturut-turut adalah 42,893250; -43,138750; 1,427969 dan ukuran ruang dimensi dari

ukuran grid adalah  $15 \times 15 \times 15$ . Hasil penambatan yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menentukan konformasi terbaik yang dapat dilihat dari senyawa yang memiliki energi terendah.

### Evaluasi hasil penambatan

Discovery Studio digunakan dalam mengevaluasi hasil penambatan. Evaluasi yang akan dilihat berupa afinitas ikatan ligan terhadap reseptor, jenis residu asam amino yang berikatan terhadap ligan uji, jenis ikatan yang terjadi, dan perhitungan konstanta inhibisi dari hasil penambatan.

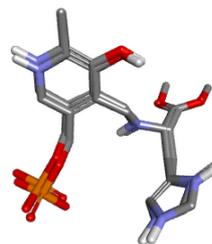
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Validasi metode

Validasi dilakukan dengan membandingkan antara posisi ligan standar *Pyridoxal-5'-phosphate* dan *Histidine-Methyl-Ester* (4E1O) terhadap reseptor dengan ukuran grid yang sama. Untuk ukuran grid yang digunakan adalah,  $x(42,893250)$ ,  $y(-43,138750)$  dan  $z(1,427969)$  dan ukuran dimensi  $x \times y \times z$  adalah  $15 \times 15 \times 15$ .

*Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan dasar yang digunakan dalam penilaian validitas metode (Rollando, 2018). Besaran nilai RMSD menunjukkan keakuratan dari hasil perhitungan, yang mana jika nilai  $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$  maka menunjukkan kesalahan dari hasil perhitungan semakin kecil, sehingga dapat dikatakan bahwa nilai perhitungan tersebut semakin akurat dan mendekati hasil eksperimental. Sebaliknya, jika nilai  $RMSD > 2 \text{ \AA}$  maka hal tersebut menunjukkan bahwa terjadi penyimpangan dari hasil perhitungan yang semakin besar (Ferwadi dan Astuti, 2017). Berdasarkan hasil validasi ligan standar terhadap reseptor, diperoleh nilai RMSD sebesar  $0,8291 \text{ \AA}$  yang dapat dilihat pada

Gambar 1. Hal tersebut menunjukkan bahwa parameter metode penambatan molekul yang digunakan memenuhi syarat.



**Gambar 1.** Validasi dengan RMSD:  $0,8291 \text{ \AA}$

**Tabel 1.** Gambar struktur tujuh komponen utama (ligan uji) dalam daun melinjo

Nama Senyawa	Struktur 2D
Gnetumal	
Asam p-kumarat	
Kalispinol	
Asam ferulik	
(+)-dehidrovomifoliol	
Isovitexin	
Kasipurool	
Pyridoxal-5'-phosphate dan Histidine-Methyl-Ester (Ligan Standar)	

### Penambatan histidin dekarboksilase

Komponen senyawa daun melinjo (*Gnetum gnemon*) ditunjukkan pada Tabel 1. Komponen senyawa daun melinjo tersebut kemudian dilakukan penambatan pada reseptor *Human histidine decarboxylase complex with histidine methyl ester* (HME) yang kemudian divisualisasi menggunakan Discovery Studio 2021 client. Parameter yang dianalisis adalah afinitas ikatan, dan jenis ikatan antara residu asam amino dari sisi aktif reseptor dengan ligan uji (komponen senyawa daun melinjo).

Hasil penambatan ligan uji terhadap enzim histidine dekarboksilase tidak menunjukkan afinitas ikatan yang lebih tinggi dibanding ligan standar. Namun demikian, terdapat tiga senyawa (ligan uji) yang memiliki afinitas yang mendekati dari ligan standar yakni ligan dehidrovomifoliol asam p-kumarat dan gnetumal. Sementara itu, untuk ligan uji lainnya yaitu asam ferulik dan kalispinol juga memiliki afinitas dan konstanta inhibisi yang sama. Afinitas ikatan, konstanta inhibisi, dan RMSD

ligan uji dan ligan standar dapat dilihat pada Tabel 2.

Bila suatu senyawa memiliki afinitas ikatan yang semakin tinggi, maka energi interaksi yang dibutuhkan semakin kecil dan menyebabkan ikatan terhadap reseptor semakin kuat. Sehingga dalam kasus ini, senyawa dehidrovomifoliol dinyatakan memiliki aktivitas penghambatan yang baik terhadap histidin dekarboksilase dibandingkan senyawa ligan uji lainnya. Sementara itu, jika nilai afinitas ikatan semakin rendah maka ikatan antar senyawa dengan reseptor akan sulit terbentuk dan membutuhkan energi yang lebih besar untuk berikatan dengan reseptor sehingga mengurangi kemampuan dalam aktivitas penghambatan histidin dekarboksilase (Hidayat dkk., 2021).

Dari hasil penambatan dapat terlihat residu asam amino yang berikatan dengan ligan standar dan ligan uji. Interaksi ligan uji terhadap residu asam amino dapat dilihat pada Tabel 3.

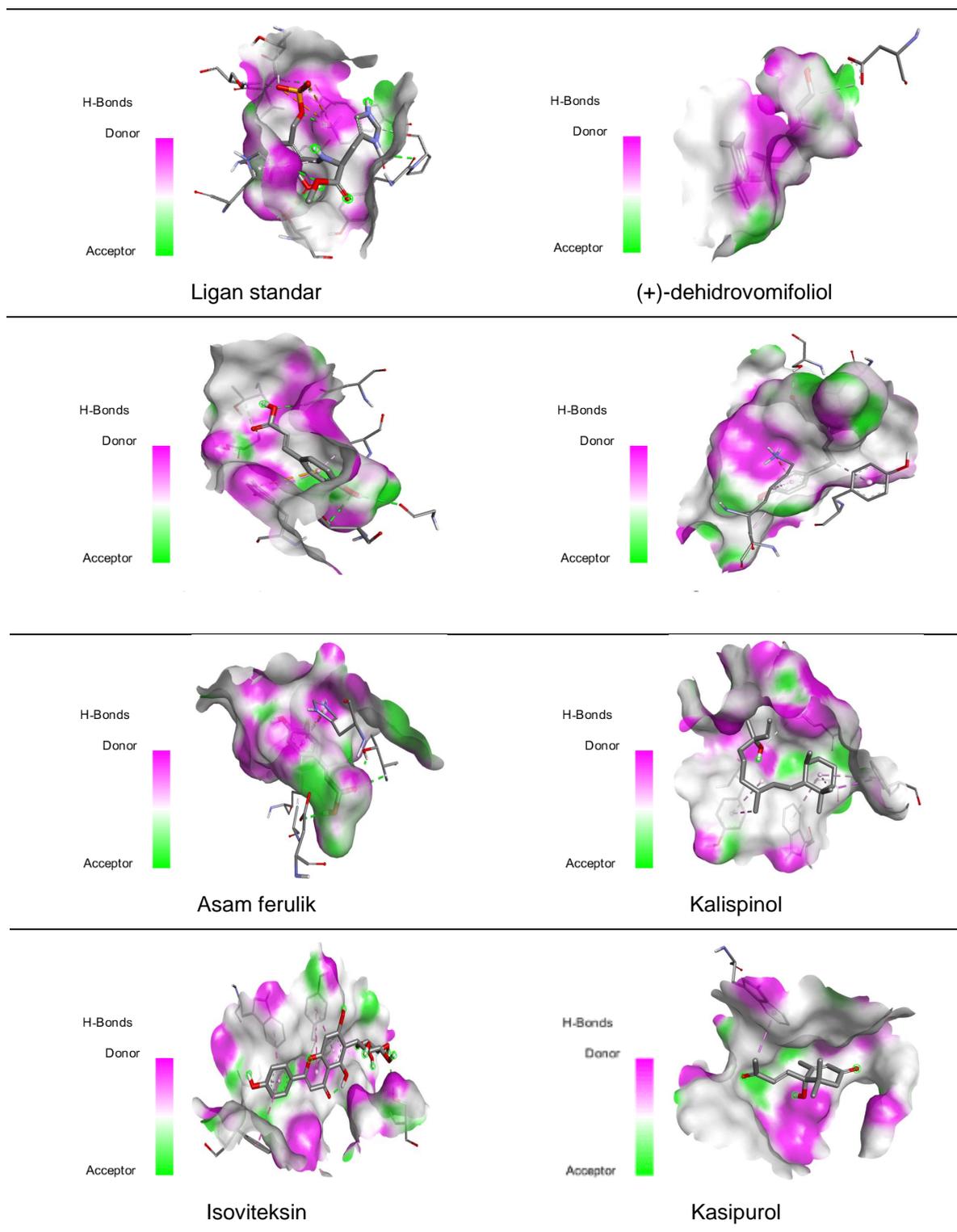
**Tabel 2.** Afinitas ikatan, RMSD, dan konstanta inhibisi ikatan ligan uji

Ligan	Afinitas ikatan (kkal/mol)	RMSD		KI
		l.b(Å)	u.b(Å)	
Ligan Standar	-7,8	0,953	1,491	$1,9165 \times 10^{-6}$
Dehidrovomifoliol	-6,7	1,257	1,604	$1,2269 \times 10^{-5}$
Asam p-kumarat	-6,1	0,051	1,404	$3,3778 \times 10^{-5}$
Gnetumal	-6,1	1,853	1,979	$3,3778 \times 10^{-5}$
Asam Ferulik	-5,9	0,878	1,033	$4,7341 \times 10^{-5}$
Kalispinol	-5,9	1,132	1,730	$4,7341 \times 10^{-5}$
Isoviteksin	-5,4	1,329	1,509	$1,1009 \times 10^{-4}$
Kasipurool	-5,3	1,180	1,275	$1,3033 \times 10^{-4}$

**Tabel 3.** Interaksi terhadap residu asam amino

Ligan	Interaksi dengan residu asam amino		
	Residu asam amino	Jenis interaksi	Jarak (Å)
Dehidro vomifoliol	ASP 273	Ikatan hidrogen	3,78
	HIS 194	Interaksi hidrofobik	4,19
Asam p-kumarat	THR 149	Interaksi hidrofobik	3,95
	ALA 275	Ikatan hydrogen	3,76
	THR 248	Interaksi hidrofobik	3,56
	THR 248	Ikatan hidrogen	2,67
	GLY 246	Ikatan hidrogen	2,6
	SER 151	Ikatan hidrogen	2,32
	ASN 302	Ikatan hidrogen	2,18
Gnetumal	LYS 305	Interaksi hidrofobik	5,47
	LYS 305	Interaksi hidrofobik	4,17
	ALA 83	Interaksi hidrofobik	5,46
	TYR 81	Interaksi hidrofobik	5,4
	HIS 194	Interaksi hidrofobik	5,26
	SER 196	Ikatan hidrogen	2,43
Asam ferulik	ALA 275	Interaksi hidrofobik	4,68
	HIS 194	Interaksi hidrofobik	3,72
	HIS 194	Interaksi hidrofobik	3,48
	THR 248	Ikatan hidrogen	2,68
	THR 248	Ikatan hidrogen	2,29
	LYS 305	Interaksi hidrofobik	2,48
Kalispinol	ASP 273	Ikatan hidrogen	2,67
	TRP72	Interaksi hidrofobik	5,21
	PHE311	Interaksi hidrofobik	5,1
	PHE311	Interaksi hidrofobik	3,85
	TYR 80	Interaksi hidrofobik	3,5
	ALA 83	Interaksi hidrofobik	4,04
Isoviteksin	LYS 305	Ikatan hidrogen	3,8
	TYR 80	Interaksi hidrofobik	5,47
	TYR 80	Interaksi hidrofobik	4,56
	PHE 311	Interaksi hidrofobik	5,18
	TRP 72	Interaksi hidrofobik	4,42
	ALA 83	Interaksi hidrofobik	4,27
Kasipurol	SER 195	Ikatan hidrogen	1,91
	TRP 72	Interaksi hidrofobik	3,89

**Tabel 4.** Gambar 3D Ikatan ligan standar dan ligan uji dengan Asam Amino



Jenis interaksi yang terjadi antara pengikatan ligan dengan residu asam amino, yaitu dehidrovomifoliol yang berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan residu THR248, GLY246, SER151, ASN302 dan

melalui ikatan hidrogen dengan residu ASP273. Asam p-kumarat berinteraksi melalui ikatan hidrofobik dengan residu HIS194 dan ALA275. THR149, serta interaksi Senyawa gnetumal membentuk ikatan hidrofobik dengan residu

LYS305, ALA83, TYR81, HIS194, dan ikatan hidrogen dengan residu SER196 dari reseptor. Senyawa asam ferulik membentuk ikatan hidrofobik dengan residu ALA275, HIS194 dan LYS305 serta ikatan hidrogen dengan residu THR248 dan ASP273. Residu TRP72, PHE311, TYR80, ALA83 membentuk ikatan hidrofobik, dan residu LYS305 membentuk ikatan hidrogen dengan senyawa kalispinol. Senyawa isoviteksin berinteraksi dengan TYR80, TRP72, PHE311, ALA83 membentuk ikatan hidrofobik, dan berinteraksi dengan residu SER195 membentuk ikatan hidrogen, sedangkan senyawa kasipurool membentuk ikatan hidrofobik dengan residu TRP72. Ikatan hidrogen merupakan interaksi yang dapat menstabilkan ikatan ligan dengan reseptor. Sedangkan interaksi lain yaitu interaksi hidrofobik (interaksi van der Waals) berfungsi untuk meningkatkan kestabilan konformasi (Nursamsiar dkk, 2020). Struktur tiga dimensi seluruh ligan uji yang berikatan dengan residuasam amino dapat dilihat pada Tabel 4.

Berdasarkan hasil penambatan senyawa daun melinjo terhadap histidin dekarboksilase memperlihatkan nilai afinitas ikatan yang cukup baik pada tujuh ligan uji. Hal ini menunjukkan bahwa ketujuh senyawa tersebut memiliki efek antihistamin. Interaksi antar ligan uji maupun ligan standar terhadap asam amino memiliki kemiripan yang ditunjukkan adanya interaksi melalui ikatan hidrogen serta memiliki nilai afinitas bernilai negatif. Semakin negatif nilai afinitas menunjukkan tingkat kestabilan yang baik antara ligan dan reseptor yang menyebabkan ikatan yang terbentuk semakin kuat (Nursamsiar dkk., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dehidrovomifoliol memiliki ikatan yang cukup kuat terhadap reseptor dibandingkan dengan

senyawa asam p-kumarat, gnetumal, dan senyawa lainnya yang memiliki afinitas lebih rendah.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa afinitas ikatan dari ligan uji tidak dapat mencapai nilai afinitas dari ligan standar. Namun, pada ligan dehidrovomifoliol memiliki afinitas ikatan yang mendekati ligan standar, yaitu sebesar -6,7 kkal/mol dengan RMSD 2 Å yang mana lebih baik daripada ligan uji lainnya. Berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa dehidrovomifoliol yang berasal dari daun melinjo (*Gnetum gnemon*) memiliki efek antihistamin sebagai penghambat histidin dekarboksilase.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan Diktiristek selaku penyalur dana sehingga riset ini dapat dilaksanakan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akirthasary, D. (2021) 'Review Artikel: Enzim L-Histidin Dekarboksilase Dan Mekanisme Penghambatan', *Unesa Journal of Chemistry*, 10(2), 147–157. <https://doi.org/10.26740/ujc.v10n2.p147-157>.
- Andasari, S.D., Hermanto, A.A. and Wahyuningsih, A. (2020) 'Perbandingan Hasil Skrining Fitokimia Daun Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Dengan Metode Maserasi Dan Sokhletasi', *CERATA Jurnal Ilmu Farmasi*, 11(2), 27–31.
- Gaspersz, N., Amos, M. A. H., Male, Y. T., Baharudin, Muh. D. A., Leuwol, D. Y. E., El, R., ... Sohilait, M. R. (2023). The Potential of Active Compounds from Melinjo Leaves (*Gnetum gnemon*) as an Antihistamine using Molecular Docking Approach for Acetylcholine Muscarinic

- M3 Receptor Inhibition. *Eksakta : Berkala Ilmiah Bidang MIPA*, 24(4), 549–559.  
<https://doi.org/10.24036/eksakta/vol24-iss04/460>
- Gaspersz, N. et al. (2022) 'Penambatan Molekuler Penghambatan Aktivitas Enzim  $\alpha$ -Amilase dan  $\alpha$ -Glukosidase oleh Senyawa Aktif Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.): Molecular Docking for Inhibition of  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase Enzyme Activities by Active Compounds of Kirinyuh Leaves (*Chromolaena odorata* L.)', *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 8(3), 230–237.  
<https://doi.org/10.22487/kovalen.2022.v8.i3.16046>.
- Gaspersz, N. and Sohilait, M.R. (2019) 'Penambatan Molekuler A, B, Dan  $\Gamma$ -Mangostin Sebagai Inhibitor A- Amylase Pankreas Manusia'.
- Hattu, N. et al. (2016) 'Effect of Vinegar to Histamine Content in Bullet Tuna (auxis Rochei)', *Ind. J. Chem Res.*, 3(2), pp. 319–325.
- Kining, E. (2022) 'Antibacterial and Antibiofilm Activity of Melinjo Leaf Water Extract Against *Pseudomonas Aeruginosa* Bacteria', *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 7(1), pp. 19–31.  
<https://doi.org/10.52447/inrpj.v7i1.5901>.
- Maahury, M.F., Baharudin, M.D.A. and Zainul, R. (2023) 'Computational Calculation and Molecular Docking of Thymol and O-Benzoyl Thymol as Inhibitor TYK2 Enzyme', *Eksakta*, 24(03), pp. 343–351.  
<https://doi.org/10.24036/eksakta/vol24-iss03/405>.
- Makisake, R.G. et al. (2022) '(Ficus septica Burm F) SEBAGAI LIGAN UJI', *Media Teknologi Hasil Perikanan*, 10(2), 122–126.  
<https://doi.org/10.35800/mthp.10.2.2022.40390>.
- Nashrul Wathan, Hadi, S., and Rizki Swastika Puri (2023) 'Skrining Inhibitor Antihistamin Secara *In Silico* dari Senyawa Melati Belanda (*Quisqualis indica* L.)', *JURNAL PENDIDIKAN MIPA*, 13(3), 729–735.  
<https://doi.org/10.37630/jpm.v13i3.1164>.
- Sari, N.K., Soemardji, A.A. and Fidrianny, I. (2019) 'The Effect of Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) Leaves and Melinjo Peel Extracts on Induced-Hyperuricemia Male Rats Model', *Journal of Medicine and Health*, 2(4).  
<https://doi.org/10.28932/jmh.v2i4.1840>.
- Sohilait, M.R., Pranowo, H.D. and Haryadi, W. (2018) 'Synthesis, in vitro and Molecular Docking Studies of 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-penta-1,4-dien-3-one as New Potential Anti-inflammatory', *Asian Journal of Chemistry*, 30(8), 1765–1770.  
<https://doi.org/10.14233/ajchem.2018.21297>.
- Tarigan, I.L. et al. (2019) 'Studi aktivitas ekstrak etanol dan sediaan gel daun melinjo (*Gnetum gnemon* L) sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus Aureus*', *CHEMPUBLISH JOURNAL*, 4(2), 89–100.  
<https://doi.org/10.22437/chp.v4i2.7631>.
- Triputra, M.A. and Yanuar, A. (2018) 'Analysis of Compounds Isolated from *Gnetum gnemon* L. Seeds as Potential ACE Inhibitors through Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations', *Journal of Young Pharmacists*, 10(2s), S32–S39.  
<https://doi.org/10.5530/jyp.2018.2s.7>.
- Wodi, S.I. and Cahyono, E. (2021) 'Kajian Total Bakteri Dan Kadar Histamin Tuna Pasca Tangkap Di Perairan Sangihe', *Jurnal Ilmiah Tindalung*, 7(1), 28–32.  
<https://doi.org/10.54484/jit.v7i1.385>.
- Wodi, Stevy Imelda Murniati, Trilaksani, Wini, and Nurilmala, Mala (2018) 'Histamin Dan Identifikasi Bakteri Pembentuk Histamin Pada Tuna', *Jurnal Teknologi Perikanan dan Kelautan*, 9(2), 185–192.